Aus der III. medizinischen Poliklinik, Abt. für natürliche Heilweisen
(Stellvertretender Direktor: Prof. Dr. med. Unverricht).

Ueber Ursachen, die zu Spontan-Thrombosen führen, und ein Versuch zur frühzeitigen Erkennung der Thrombose-Bereitschaft

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Gerhard Wagner

aus Berlin-Schlachtensee

Tag der Promotion: 28. Dezember 1939

Rudolph Pfau, Buchdruckerei und Verlagsanstalt, Berlin NW 7.

M 385

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z
Referent: Oberarzt Dr. K e s e l i n g
Korreferent: Prof. Dr. v. B e r g m a n n

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber Ursachen, die zu Spontanthrombosen führen, und ein Versuch zur frühzeitigen Erkennung der Thrombosebereitschaft.

Bevor über die Entstehungsursachen der Spontanthrombosen sowie über einen Versuch zur frühzeitigen Erkennung der Thrombosebereitschaft berichtet werden soll, muß zunächst einiges über die Thrombocyten und den histologischen Aufbau der Thromben erwähnt werden.

Die Ansichten über die Abstammung der Blutplättchen sind geteilt. Ein Teil der Hämatologen vertritt die Anschauung, daß sich die Thrombocyten aus dem Protoplasmaleib der Negakariocyten, den Knochenmarksriesenzellen, entwickeln. Sie stellen sich vor, daß protoplasmatische Fortsätze jener Zellen in den kapillären Blutstrom eintauchen, sich dabei lösen, und so als Blutplättchen in das Blut eingeschwemmt werden.

Schilling dagegen vertritt die Lehre, daß die Plättchen die ausgestoßenen Erythroblastenkerne darstellen.

Die Thrombocyten sind von einer sehr großen Hinfälligkeit, in ihrem Innern bergen sie ein Gebilde, das sich färberisch wie ein Kern verhält. Das einzige, was ein eigenes Zellenleben nachweisen läßt, ist ihr Sauerstoffverbrauch. Trotzdem haben sie im Blute eine mannigfaltige Aufgabe zu verrichten: Sie stellen durch Zusammenballen und Zerfall den Kern bei der Gerinnung dar, sie schließen die geöffneten Gefäßbahnen bei Verletzungen, bei ihrem Zerfall soll Thrombokinase frei werden. Sie wirken vasoaktiv und auf die Kapillaren konstringierend, sie festigen das Blutgerinnsel, sie wirken ferner parasitotrop und letztens sollen Antikörper an ihnen adsorbiert sein.

Die Zahl der Plättchen ist ähnlichen Tagesschwankungen unterworfen wie die der Erythrozyten und der Leukozyten. Wahrscheinlich hat das Gefäßnervensystem bei der Regulierung einen mitbestimmenden Einfluß. Einen großen Einfluß auf die Thrombozytenregulation hat gleichfalls die Milz, die nicht nur Plättchen abbaut, sondern auch durch hormonale Wirkungen Thrombozytenbildung und Ausschwemmung hemmt. Aehnliche Regulationen übernehmen die Nebennieren — Adrenalinwirkung — und die Ovarien.

Bedingt sind u. a. die Schwankungen durch die Verdauung und die Muskelarbeit. Monatliche Schwankungen der Thrombozyten bei der Frau treten in Abhängigkeit von dem mensuellen Zyklus, wobei ihr zahlenmäßiger Tiefstand mit Beginn der Menstruation erreicht wird.

Während die soeben erwähnten Schwankungen physiologisch sind, treten auch pathologische Schwankungen auf, die sich in quantitativen oder qualitativen Aenderungen äußern.

Bei Infektionen z. B. treten mit Beginn der Inkubation Abnahmen der Plättchenzahlen auf, die ihren Tiefpunkt während der Fieberperioden haben. Bei Hyperfunktion des reticulo-endothelialen Systems entsteht gleichfalls eine Thrombopenie, so daß sich daraus die Thrombopenie bei der lymphatischen Leukämie erklärt. Schädigungen des Knochenmarks durch Schwermetalle, Benzolderivate oder Röntgenstrahlen rufen ebenfalls Plättchenabnahmen hervor. Thrombozytosen dagegen werden u. a. durch akute Blutzerstörungen verursacht.

Qualitative Aenderungen dokumentieren sich als Riesenplättchen oder Plättchenschwänze, wohl als Folge einer Störung in der Reifung. Auch die Funktionen sind Veränderungen unterworfen: So bei der Thrombasthenie, wo die Festigung des Koagulums gestört ist oder bei der Thrombopathie, wobei die Agglutination verzögert ist. Eine erhöhte Agglutinierbarkeit der Plättchen dagegen ist mitverantwortlich für das Zustandekommen der Thromben.

Welche Arten von Thromben unterscheiden wir nun und wie ist deren Aufbau? Ein Thrombus ist eine „Intravitale Blutpfropfbildung innerhalb der Gefäße" (Aschoff), der in der Mehrzahl der Fälle aus bluteigenen Bestandteilen sich bildet. Die Größe der Thromben variiert von teilweisem oder vollständigem Verschluß kleiner Gefäße bis zu Ausgüssen großer Stämme.

In der Regel kommt es innerhalb der Gefäße zu keiner Gerinnung, da der Gerinnungsvorgang durch das unversehrte Endothel ausgeschlossen wird. Erst ein reichlicher Ueberschuß von Thrombin ist erforderlich, um eine Gerinnung auszulösen, da das Thrombin aus dem Fibrinogen das Fibrin abspalten soll. Der Anstoß zur Thrombinbildung geht nun zum Teil von den Thrombozyten aus (Dietrich). Bei einer derartigen zur Thrombenbildung führenden Fibrinausfällung liegt also ein Mißverhältnis zwischen den korpuskulären Elementen und den plasmatischen Bestandteilen des Blutes vor.

Weche Thromben unterscheiden wir und wie ist ihr Aufbau und ihre Form? Der Lokalisation nach gliedern wir sie in die an einem Orte beschränkten, örtlichen Thromben und die durch immer neue Auflagerungen vom Ort der Entstehung fortschreitenden Thromben. Nach ihrer Zusammensetzung trennen wir sie in 1. die hyalinen Thromben, 2. die roten Thromben, 3. die weißen Thromben und 4. die gemischten Thromben.

Nach Dietrich stellen die hyalinen Thromben homogene Ausfüllungen kleiner Gefäße durch Fibrin dar, wie sie z. B. in kleinen Hirngefäßen bei Sepsis, Scharlach und toxischen Einflüssen mit Untergang der anliegenden Endothelzellen vorkommen oder unter den gleichen Bedingungen, besonders häufig aber bei der Eklampsie, in den Glomeruli der Nieren.

Die roten Thromben setzen sich aus Erythrozyten, Leukozyten und Fibrin zusammen. Sie bilden sich im strömenden Blute bei spontanem, großen Thrombinüberschuß mit schneller Hämolyse, wie z. B. bei der Transfusion artfremden Blutes oder unter Einwirkung von Giften. Diese Genesen spielen beim Menschen nun allerdings eine nur geringe Rolle, häufiger dagegen entstehen die roten Thromben bei starker Behinderung der Blutströmung in Verbindung mit fortwirkendem Gerinnungseinfluß. Ihre Konsistenz ist locker und brüchig, sie reißen daher leicht ab und führen dann zu Embolien. Der weiße Thrombus ist eine Abscheidung von Thrombozyten und Leukozyten. Sein Kern besteht aus Plättchen, die sich an der Gefäßwand absetzen und die nach Auffassung Dietrichs und anderen durch hyaline Massen mit dem Endothel verbunden sind. Aschoff dagegen vertritt die Anschauung, daß das Hyalin nicht von dem Endothel stammt, sondern daß die Plättchen selbst zu hyalinen Massen sich verdichten. Die Weiterentwicklung des entstehenden kleinen Thrombus führt dahin, daß sich immer wieder Plättchen und Leukozyten anlagern und zwar je nach den Strömungsverhältnissen in Form von Wirbeln oder, wie in einem Aneurysma, schichtweise. Oder aber es bildet sich ein fadenförmiger Ausläufer in der Mitte des Gefäßes, an dem sich Thrombozyten und Leukozyten abfangen. Der weiße Thrombus heftet sich fest an die Gefäßwand und bildet den Grundstock zu dem fortschreitenden Thrombus.

Für die fortschreitenden Thrombosen ist kennzeichnend der gemischte Thrombus, der aus roten und weißen Elementen besteht. An ihm unterscheidet man drei Teile, den Kopfteil am Orte der Bildung, das Mittelglied oder den Halsteil und ein frisches Endglied

oder den Schwanzteil. Der Kopfteil ist dicht und gleichmäßig von zusammengeschmolzenen, balkenförmig angeordneten Thrombozyten zusammengesetzt, durch die das Blut nicht mehr strömen kann (Agglutinationsthrombus). Während sich der Kopfteil weiterbildet, kommt es im Anschluß an ihm zu einem lockeren Aufbau der Balkenstruktur, zwischen der sich Fibrinfäden ausspannen und einige Erythrozyten einschließen. Zum letzten Abschnitt hin wird der Aufbau immer lockerer, bis er sich nur noch aus roten Elementen zusammensetzt.

Die Gerinnbarkeit der Erythrozyten im Schwanzteile erklärt sich durch die Fülle des aus dem Kopfteil des Thrombus in die stillgelegte rote Blutsäule des Schwanzes diffundierenden Fibrins (Stillstandsthrombus). Der eigentliche Thrombus entsteht also durch die Agglutination der Plättchen.

Wo lokalisieren sich die Thromben nun am häufigsten? Nach einer Statistik von Aschoff sind die Venenthrombosen dreimal so häufig wie die Arterienthrombosen, von den Venen überwiegen die der Extremitäten und des Beckens, in denen Thrombosen häufiger vorkommen als in allen übrigen Venenabschnitten zusammen. Von den Venen der Extremitäten und des Beckens wiederum überwiegt die Vena femoralis.

Ich komme nun zu den Ursachen, die die Entstehung der Thrombosen einleiten. Es ist außerordentlich schwer, aus der Fülle der Anschauungen heraus die wahre Natur der Thrombose-Genese erkennen zu wollen. Wahrscheinlich ist es, daß stets mehrere Faktoren zusammenwirken müssen. Welcher Theorie man auch den Vorzug geben mag, jede führt letzten Endes doch zu einer Aenderung des kolloid-chemischen Zustandes im Blute. Als Ursachen für die Thrombose-Entstehung kommen in Betracht:

1. eine Aenderung der kolloid-chemischen Verhältnisse des Plasmas;
2. eine Behinderung der Blutströmung;
3. Umstände, die zur deutlichen Vermehrung der Thrombozyten führen;
4. veränderte Reaktionslage des Endothels;
5. konstitutionelle Bedingungen;
6. Witterungseinflüsse;
7. Ernährungsfaktor;
8. das endokrine System.

Eine Aenderung der kolloid-chemischen Verhältnisse im Plasma entsteht durch Veränderungen der Verhältnisse der Eiweißkörper zueinander mit ihren Auswirkungen auf die Blutplättchen. Es kommen also in Betracht das Albumin, das Fibrinogen und das Globulin. Eine Albuminvermehrung finden wir bei hämorrhagischen Diathesen. Fibrinogenvermehrung, die stets mit einer Zunahme des Globulins einhergeht, finden wir bei allen entzündlichen und fieberhaften Erkrankungen. Eine Vermehrung des Globulins wird nach Jürgens bei Nephrosen, einigen Infektionen, bei Leberparenchymschädigungen und bei Thrombosen beobachtet. Nachgewiesen hat Jürgens die Globulinvermehrung durch künstliche Erzeugung von Thromben in seinem Kapillarthrombometer. Die Zeit vom Beginn des Versuches bis zum Verschluß der Kapillare soll die Thrombosezeit sein. Diese Zeit ist, wie aus den Versuchen hervorgeht, bei manchen Krankheiten deutlich verkürzt, in Sonderheit bei Infekten. Es geht daraus hervor, daß u. U. eine Infektion eine Thrombosebereitshaft hervorruft und zwar derart, daß durch eine Aenderung der Blutzusammensetzung eine erhöhte Agglutinierbarkeit der Thrombozyten veranlaßt wird. Ich lasse eine Tabelle von Jürgens folgen, die die Aenderungen der Thrombosezeit noch deutlicher zu erkennen gibt:

	Thrombosezeit:	
	Beginn:	*Ende:*
1. Spontanthrombose	3′	4,5′
2. Spontanthrombose	4′	5′
3. Thrombose nach Pneumonie	1,5′	2′
4. Thrombose nach Grippe-Pneumonie	2′	2,5′
5. Grippepneumonie ohne Thrombose	1′	1,5′
6. Angina ohne Thrombose	1,5′	2,5′

Aus der Tabelle geht ferner hervor, daß Spontanthrombosen ohne Infekte ncah den Versuchen von Jürgens normale Thrombosezeit aufweisen. Jürgens hat versucht, durch besondere Untersuchungsmethoden eine Thrombosebereitschaft vorauszusagen. Er nahm dazu sieben Fälle von Polycythämie. Von sieben Kranken erkrankten drei an Spontanthrombosen, bei letzteren war die Zahl der Thrombozyten und das Globulin im Plasma deutlich vermehrt, während die Thrombosezeit gleichzeitig im Thrombometer verkürzt war. Bei den restlichen vier Fällen waren keine derartigen„ von der Norm abweichenden Aenderungen festzustellen. Im Gegensatz zu Jürgens

steht Storz, der Globulinverminderung annimmt. Die Auswirkungen der vermehrten Globulin- und Fibrinogen-Eiweißkörper stellt man sich so vor, daß das Fibrinogen und das Globulin von den Plättchen adsorbiert werden, und da die Eiweißkörper elektrisch schwächer geladen sind als die korpuskulären Elemente, erfolgt Entladung der Plättchen mit einer Neigung zu agglutinieren. Es scheinen also für die Agglutinationen der Plättchen die Plasmaverhältnisse entscheidend zu sein. Bei der konstitutionellen Thrombopathie z. B., wo wir normale Plättchenwerte und qualitativ einwandfreie Plättchen haben, zeigt sich keine Agglutination. Bringt man dagegen diese Thrombozyten in ein anderes Plasma, ballen sie sich zusammen, so daß daraus zu folgern ist, daß für das Nichtzustandekommen der Agglutination eine Minderwertigkeit des Plasmas verantwortlich ist.

Morawitz dagegen nimmt an, daß es spezifische Plättchen-Agglutinine sind, die die Agglutination verursachen. Andere Autoren, z. B. Lengenhagen, stellen die Wirksamkeit des Globulins bei der Entstehung der Thrombose überhaupt in Zweifel. Lengenhagen nämlich hat nachgewiesen, daß es gar nicht auf die Konzentration des Globulins ankommt, sondern ganz gleich, welche Globulinkonzentration herrscht, die Agglutination immer von gleicher Geschwindigkeit ist. Lengenhagen vertritt die Meinung, daß es das Thrombin ist, welches zur Thrombose führt, da nach jeder Operation aus dem Gewebe Thrombokinase in das Blut strömt. Bestärkt wird Lengenhagen in seiner Ansicht dadurch, daß man bei der Tuberkulose, die mit einer hohen Globulinvermehrung einhergeht, sehr wenig Spontanthrombosen entstehen sieht. Eine ganz andere Auffassung in den Ursachen der Störungen im kolloid-chemischen Gefüge des Plasmas nimmt Menninger-Lerchenthal an. Menninger-Lerchenthal beschuldigt die Hypochlorämie der Auslösung von Thrombosen. Er geht von Beobachtungen aus, die er bei psychiatrisch Erkrankten nach Brom-Medikationen gemacht hat. Bei einigen dieser mit Brom behandelten Patienten traten nämlich Thrombosen auf (er berichtet ferner von Fällen aus der Zeit, wo die Epilepsie noch mit Brom behandelt wurde; auch hier wurden Thrombosen beobachtet). Nun ist es bekannt, daß die Brom-Ionen die Chlor-Ionen im Blute verdrängen, so daß eine längere Bromdarreichung zu einer Hypochlorämie führen kann. Es wären somit die Bromthrombosen hypochlorämische Thrombosen. Nun gibt es aber noch andere Ursachen, die zur Hypochlorämie führen und die gleichfalls Thrombosen im Gefolge

haben. Bei kochsalzfreier Diät fand v. Noorden bei einer Zahl von Patienten das Auftreten con Thrombosen, allerdings bei Kreislauf- oder Gefäßgeschädigten. Bekannt ist auch die Hypochlorämie nach Operationen. Für die postoperativen Thrombosen ist von vielen Autoren die Stickstoffvermehrung im Blute angeschuldigt worden. Besteht nun hier eine Beziehung zwischen Stickstoffvermehrung und Hypochlorämie? Menninger-Lerchenthal gibt darauf folgende Antwort: Prima macht sich die Vorstellung zu eigen, die allgemein zur Erklärung der postoperativen Hypochlorämie angeführt wird: Die bei Operationen frei werdenden Eiweißzerfallsprodukte gelangen ins Blut und entfalten ihre bekannten Schockwirkungen mit Blutdrucksenkung, Blutstockungen, Erbrechen, Trockenheit der Schleimhäute, Senkung des Chlorspiegels im Blut und einem mehr oder minder hochgradigen Anstieg des Reststickstoffs mit Glykolyse und Verschiebung der elektrischen Plättchenlagerung. Die Entgiftung der Polypeptide erfolgt durch die Chlor-Ionen, Wenn der Organismus nicht genügend Chlor-Ionen mobilisieren kann, entstehen die Thrombosen. Um dem insuffizienten Organismus die nötige Menge von Chlor-Ionen zur Entgiftung der Polypeptide zur Verfügung zu stellen, gibt Prima immer, wenn Stoffwechsel und Gefäßsystem nicht ganz in Ordnung sind, sofort nach der Operation 400—1000 ccm 0,9%ige Kochsalzlösung und hat unter dieser Prophylaxe seit 13 Jahren keine Thrombosen mehr gesehen.

Chlorverarmung finden wir ferner bei Pneumonie, Carcinom und im Alter, besonders beim männlichen Geschlecht. Ebenfalls hier finden wir gehäuft Thrombosen.

Stromverlangsamung, die als weiteres Moment bei der Entstehung der Thrombosen angeschuldigt wird, tritt in erster Linie an statisch ungünstigen Stellen des Gefäßsystems auf, so in den unteren Extremitäten und im Becken. Die Hauptstelle der unteren Extremität ist der Zusammenfluß der Vena femoralis mit der Vena saphena und der Vena circum-flexa, also im Gebiete der kräftig entwickelten Klappensysteme. Hier bilden sich unter günstigen Bedingungen, wie bei schlechter Leistungsfähigkeit der Klappen oder beim liegenden Kranken die Spontanthrombosen, d. h. Thrombosen ohne vorangegangene örtliche Verletzung der Gefäße, ohne vorausgegangenes Fieber, ohne vorausgegangene operative Eingriffe (identisch mit den Spontanthrombosen sind die Fernthrombosen, nur mit der Einschränkung, daß sie an anderen Stellen des Gefäßes sind und nicht am Orte einer Noxe entstehen).

Aber noch andere Faktoren als statische führen zur Stromverlangsamung. Blutstromverlangsamung durch Blutdrucksenkung, die sich ebenfalls am ungünstigsten auf die Gefäßbahnen der Wade und des Beckens auswirkt. Operative Eingriffe bewirken eine Verlangsamung des Blutstroms über das autonom regulierende Gefäßnervensystem. Mechanische Stromverlangsamung kann eintreten in gestauten oder erweiterten Venen, wie z. B. die Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur immer eine Stauung, Schwangerschaft und Adnextumoren dagegen eine Erweiterung hervorrufen. Zunehmende Erweiterung bestimmter Venengebiete tritt auch im Alter auf, besonders im Plexus prostaticus, im Plexus vaginalis oder im Plexus pudendus. Diese Stromverlangsamung nun führt in den gestauten oder erweiterten Venengebieten zu einer CO_2-Vermehrung und damit zu einer Verschiebung der p_H-Zahl nach der sauren Seite. In diesem sauren Milieu wird die Wirksamkeit des Thrombins erhöht. Es wird daher als Therapie der Thrombose das Alkalisieren des Blutes empfohlen. Die Stromverlangsamung wirkt sich also in ihrer letzten Phase gleichfalls auf das Plasma aus.

Umstände, die zur deutlichen Vermehrung der Thrombozyten führen, haben klinisches Interesse in den Geburtsblutungen oder operativen Blutverlusten. Auch hier ist die Gefahr der Bildung von Plättchenthromben erhöht.

Ein weiterer Grund, der bei der Entstehung der Thrombosen angeführt wird, soll die veränderte Reaktionslage des Endothels sein, ein Faktor, gegen den mancherlei Erfahrungen sprechen. Einer der Verfechter dieser Theorie ist Dietrich. Dietrich nimmt eine von der Gefäßwand ausgehende Gerinnungswirkung auf das Blutplasma an; in verschiedensten Versuchen hat Dietrich diese Theorie zu festigen versucht. So hat er u. a. einen Venenabschnitt mit Alkohol geätzt; 3 Minuten nach der Aetzung beobachtete er einen feinen, homogenen Saum an der Innenhaut der Gefäße mit Einschluß einzelner Leukozyten. Nach weiteren drei Minuten sind zarte Bälkchen von Blutplättchen dem Endothel angeheftet. In einem weiteren Versuche hat Dietrich Kaninchen mit Kolivakzinen und Caseosan vorbehandelt und danach eine Auflockerung des Endothels, Zellvermehrung am Endothel, Zellverklumpung und zum Schlusse hyaline Fibrinmassen entlang dem Endothel gefunden. Es wurde nun angenommen, daß diese Veränderungen wiederum eine Veränderung des Plasmas bedingen. von Lukadou dagegen hat an größerem Sektionsmaterial nachweisen können, daß diese Veränderungen — Auflocke-

rung des Endothels, Zellvermehrung und Zellverklumpung — Altersveränderungen darstellen. Lengenhagen vertritt die Auffassung, daß die Endothel-Schädigungen sekundärer Natur seien. Im Abbau begriffene, körpereigene Substanzen rufen reaktive Entzündungen in der Umgebung hervor. Wenn primäre Endothelschädigung eine Thrombose auslösen würde, müßten wir viel häufiger derartige Erkrankungen bei Gefäßnähten, Venenpunktionen oder Injektionen von z. B. 40%igen Traubenzucker finden. Also gibt die Theorie der Gefäßwandschädigung keine genügende Erklärung für die Thromboseentstehung.

Ich erwähne die konstitutionellen Bedingungen: In diesem Abschnitt nehme ich Bezug auf Storz. Storz ist der Meinung, daß Menschen mit einem vegetativ labilen Nervensystem eine Thrombosebereitschaft besitzen. Die vegetativ Labilen haben regelmäßig eine Abweichung von der Norm im kolloidalen Verhalten des Plasmas, nämlich beschleunigte Blutgerinnung, niedriges Serumglobulin und verlangsamte Senkung. Diese Auffassung steht allerdings im Gegensatz zu den meisten deswegen, weil sie einen niedrigen Globulinspiegel annimmt. Die oben erwähnten Abweichungen sollen bei Patienten mit überstandener Thrombose oder Embolie in gleicher Weise auftreten, so daß nach Storz Menschen mit derartigem ständigen Blutstatus zu Thrombosen neigen.

Wir haben versucht, die Thrombosebereitschaft mit den Blutgruppen in Einklang zu bringen. In fünfzig Untersuchungen von Plättchenagglutinationen wurden aber unabhängig von den Blutgruppen Agglutinationszeiten von drei Minuten gefunden.

Von Interesse ist die Auffassung, die die Witterungsverhältnisse der Entstehung von Thrombosen zugrunde liegt. Kayser hat an Hand von umfangreichem Sektionsmaterial das Auftreten von Thromben mit dem jeweils herrschenden Wetter zu vergleichen versucht. Als auslösendes Agens bezichtigt er den luftelektrischen Wechsel beim Witterungsumschlag. Man muß sich vorstellen, daß die erheblichen Veränderungen der Luftelektrizität beim Witterungsumschlag über die Körperoberfläche auf das vegetative und damit auf das Gefäßnervensystem wirkt, wodurch wiederum Beschleunigung oder Verlangsamung des Blutstromes ausgelöst wird. Auch hier finden wir letzten Endes eine Veränderung der Plasmaverhältnisse.

Der Ernährung wird gleichfalls ein gewisser Wert beigemessen. Ausgehend von Beobachtungen aus der Kriegszeit schreibt Aschoff: .... „dabei macht der Zeitfaktor, also die Schnelligkeit, mit welcher

die Umstellung in der Ernährung folgt, meiner Auffassung nach mehr aus als die Umstellung überhaupt. Das habe ich im Kriege beobachten können. Unser Volk, welches sich langsam an die zunehmende Einschränkung aller kräftigen Nahrungsmittel gewöhnen mußte, hat zwar darunter gelitten, hat aber diese Prüfung bestanden. Wer aber von unseren Gegnern mitten heraus aus der noch immer guten Ernährung plötzlich in die deutschen Binnenverhältnisse mit ihrer Kargheit an Lebensmitteln als Gefangener versetzt wurde, hat darunter schwer gelitten oder diese Prüfung überhaupt nicht bestanden. So wäre es auch zu verstehen, daß die Neigung zur Thrombose mit der allmählichen Einstellung des ganzen Organismus auf die andere Ernährung, mit der allmählichen Ausbalancierung zwischen Blut und Gewebe eine Einschränkung erfahren hat." Mit dieser Auffassung in Einklang zu bringen wären auch die Erfahrungen, die man in den letzten Jahren nach der Inflation gemacht hat, in denen die Ernährung mit Fetten nämlich wieder stieg. In dieser Zeit war ein Anstieg der Thrombosen zu verzeichnen. Letzten Endes aber führt auch der Ernährungsfaktor zu einer Umstimmung des kolloidchemischen Zustandes.

Am Ende meiner Ausführungen über die Entstehungsursachen der Thrombosen komme ich noch zum Einfluß des endokrinen Systems auf die Genese der Thrombosen: Adrenalin nämlich verursacht 1. Gerinnungsverzögerung, 2. Globulinvermehrung und 3. Senkungsbeschleunigung, während Insulin das Gegenteil bewirkt: 1. Gerinnungsverkürzung, 2. Globulinverminderung, 3. Senkungsverlangsamung. Diese Veränderungen zeigen uns eine Abhängigkeit des kolloidalen Verhaltens des Blutplasmas vom endokrinen System, im besonderen von den Nebennieren und vom Pankreas. Experimentell lassen sich diese Veränderungen durch Gaben von Sympatol oder Insulin gleichfalls hervorrufen. Bei stattgehabter Thrombose sollen sich Verhältnisse im Blute ergeben, wie sie bei vermehrter Insulinausschüttung stattfinden.

Da, wie wir gesehen haben, alle Theorien auf eine Aenderung im Plasma zurückkommen, habe ich diese Verhältnisse einem Versuche zugrundegelegt, um eine Thrombosebereitschaft frühzeitig erkennen zu können. Die Methode nützt die Beziehung der Fällung grobdisperser Eiweißkörper zur Thrombozytenglutination aus. Gibt man zu zentrifugiertem, plättchenhaltigem Plasma eine Lösung von 70%igen Aethylalkohol, so entsteht eine Ausfällung von Fibrinogen, die mit zunehmender oder absteigender Alkoholkonzentration steigt

oder fällt. Untersucht man das mit Alkohol behandelte Plasma mikroskopisch, beobachtet man Plättchenagglutinationen, deren Intensität gleichfalls vom Grade der Alkoholverbindung abhängig ist. Unter diesen Bedingungen ist normales Blut, Blut bei vorhandenen Thrombosen und Blut von entzündlichen Krankheiten untersucht worden, unter Benutzung folgender Versuchsanordnung: Man stellt sich eine Alkoholverdünnungsreihe von 70%igem Aethylalkohol bis zur Verdünnung 1 : 10 (1 ccm Alkohol + 9 ccm NaCl) in 10 Röhrchen her. Zu 120 ccm Plasma fügt man dann je 60 cmm der fortlaufenden Verdünnungsreihe hinzu. Dabei entsteht bei Plasma normalen Blutes eine Eiweißfällung, die bis zur Verdünnung $^{6}/_{10}$ reicht, während der Niederschlag beim Plasma vom Thromboseblut erst bei $^{4}/_{10}$ aufhört. Infektionen lassen zum Teil noch weitere Fällungen erkennen, können aber auch ähnlich dem Thromboseblut oder dem normalen Blut reagieren. Die gleichen Fällungsproben werden nun mikroskopisch untersucht und der Grad der Thrombozytenagglutination beobachtet. Dabei hat sich gezeigt, daß der Thrombozytenagglutination immer eine Eiweißfällung vorausgeht, die Agglutination also an Eiweißveränderungen gebunden ist. Bei normalem Blut finden wir eine Eiweißfällung bei Alkoholverdünnung von $^{6}/_{10}$, Thrombozytenagglutination bei $^{8}/_{10}$. Bei Thromboseblut Eiweißfällung bei Alkoholverdünnung von $^{4}/_{10}$, Plättchenagglutination um $^{6}/_{10}$. Bei infektiösen Zuständen Eiweißfällung oft schon bei $^{3}/_{10}$, Agglutination bei $^{4}/_{10}$. Mit dieser Probe können wir auf eine Thrombosebereitschaft des Blutes schließen, wenn keine grobe Infektion des Blutes vorhanden ist. Bei Thrombotikern war die Probe 100%ig positiv. Dabei ist zu erwähnen, daß bei einem Patienten die Agglutinationsprobe positiv war, ohne daß eine Infektion vorhanden war, und daß der Kranke zwei Tage später tatsächlich an einer Thrombose erkrankte. Als die Thrombose abgelaufen war, war auch nach einigen Tagen die Agglutinationsprobe negativ.

Somit wäre ein Weg gewiesen, unabhängig von den Thrombosetheorien die Thrombosebereitschaft auch dann schon zu erkennen, wenn klinisch noch keine Anzeichen für eine Thrombose bestehen.

Zusammenfassung.

Nach einleitenden, allgemeinen Ausführungen über die Thrombozyten und die Thromben werden die Theorien besprochen, die die Ursachen der Thrombosen zu erklären versuchen. Obwohl die Theorien mannigfaltig sind, führen sie letzten Endes alle auf eine einzige zurück, nämlich auf die, die als Ursache einer Thrombenbildung eine Aenderung der kolloid-chemischen Verhältnisse im Plasma annimmt. Bei der Stromverlangsamung z. B. kommt es durch die Uebersäuerung, hervorgerufen durch CO_2-Ansammlung, zu einer größeren Wirksamkeit des Thrombins, dadurch zu einer Aenderung des Chemismus. Nicht anders ist es bei den anderen Theorien. Die Veränderung des kolloid-chemischen Verhaltens des Plasmas ist dem Versuche zugrunde gelegt, eine Thrombosebereitschaft frühzeitig zu erkennen. Es hat sich dabei gezeigt, daß das Fibrinogen im Thromboseblut durch Alkohol leichter ausgefällt wird als das normale Blut und daß gleichfalls die Thrombozyten in solchem Blute früher agglutinieren als im gesunden Blut.

Zum Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Jürgens für die Ueberlassung der Arbeit, Herrn Dr. med. Schaefer, Mitarbeiter bei Schering-Kahlbaum, für seinen Rat, Herrn Prof. Dr. Unverricht für die Uebernahme der Arbeit sowie Herrn Dr. med. Keseling, Oberarzt an der III. med. Poliklinik, für die Durchsicht zu danken.

Quellen.

Aschoff: Thrombose-Embolie, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. Kreislaufforschung, 1934.

Dietrich: Allgemeine Pathologie, Gefäßwand u. Thrombose.

Havlizcek: Neue Wege der Thromboseforschung, Verhandlungen d. Deutschen Gesellschaft f. Kreislaufforschung, 1934.

Heilmeyer: Das Blut.

Jürgens: Ueber die Herkunft der Bluteiweißkörper, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. Kreislaufforschung, 1934.

Kayser: Die Witterungsabhängigkeit der Thrombose.

Lengenhagen: Die Genese der Fernthrombosen, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 244 B, 1. Heft.

v. Lucadou: Endothel und Thrombose, Zeitschrift für Kreislaufforschung, 1933, 23.

Menninger-Lerchenthal: Hypochlorämie und spontane Venenthrombosen, Zeitschrift für Kreislaufforschung, 1937, 23.

Morawitz: Thrombose, Verhandlungen d. Deutschen Gesellschaft f. Kreislaufforschung, 1934.

Storz: Zur Pathogenese der Fernthrombose. Die konstitutionelle Disposition zur Thrombose und Embolie, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft f. Kreislaufforschung, 1934.

Weiß: Thrombose und Autoagglutination.

Lebenslauf.

Ich, Gerhard Wagner, bin als Sohn des Zivil-Ingenieurs Otto Wagner und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Nichelmann, am 30. 12. 1912 zu Berlin-Steglitz geboren. Im Jahre 1919 kam ich in die Gemeindeschule in Berlin-Lankwitz und wurde 1921 in die Sexta des Realgymnasiums in Lankwitz aufgenommen, 1933 bestand ich in der Eckener-Oberrealschule in Berlin-Mariendorf die Reifeprüfung.

Mein Studium begann ich 1933 in Königsberg und bestand dort im Februar 1936 das Physikum. Vom Winter-Semester 1936 an studierte ich in Berlin, wo ich im Dezember 1938 die Staatsprüfung ablegte. Als Medizinalpraktikant war ich im Staatskrankenhaus und in der II. Medizinischen Klinik der Charité tätig.